

Chemotherapy dose-intensification in breast cancer : is more better?

Citation for published version (APA):

Lalisang, R. I. (2010). *Chemotherapy dose-intensification in breast cancer : is more better?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.20100611rl>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100611rl](https://doi.org/10.26481/dis.20100611rl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 7

Summary, conclusions and future perspectives

Summary, conclusions and future perspectives

Breast cancer is the most common female cancer type in the western world, the most common cause of cancer death in women, and the main cause of death in women aged between 45 to 55 years. In the early and locally advanced disease setting cure may be achieved by adding systemic therapy to locoregional therapy. However, as soon as disease has spread beyond nearby localized lymph nodes, the disease is considered not curable anymore. Although the majority of patients with metastatic breast cancer will experience an initial response or stabilization of the disease on various combination chemotherapy regimens, many relapses occur within one year and the median overall survival after start of treatment is limited to on average two to three years.

The aim of dose intensification of chemotherapy is to increase the dose size and/or dose frequency beyond the limit of normal bone marrow tissue tolerance, with the intention to maximize antitumor efficacy. Dose intensity, dose size and cumulative dose may each have important but different effects on outcome. According to the analysis of Goldie and Coldman the main effect of a high dose intensity is a more rapid and effective eradication of sensitive tumor cells, with the dose size the most important factor in reducing the chance of developing resistant cells.¹ Norton showed that a Gompertzian growth model precisely fitted in the growth curves of breast cancer.² In this model, when a patient with advanced breast cancer is treated and the tumor mass is large, its growth fraction is low and the fraction of cells killed is low. Shortening of intervals ("dose-dense chemotherapy") may be important to overcome this cytokinetic resistance of tumors, by killing chemosensitive cells and recruiting regrowth of dormant cells, which will be killed by the subsequent cycle.

Chemotherapy intensification has met only limited success, mainly due to profound myelosuppression. Hematopoietic growth factors, and particularly Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), offer an opportunity to overcome this problem.³ The addition of G-CSF may not only reduce the incidence of febrile neutropenia, but also supports an increase in dose-intensity of cytotoxic agents by allowing a higher dose of chemotherapy per course (dose-escalation) or by allowing a shortening of interval between courses (dose-densification). Both approaches may lead to a higher dose-intensity, but their biological effect and thereby clinical relevance may be quite different as has been pointed out by Henderson in his review on the dose-intensity phenomenon in breast cancer.⁴ The relative merits of these two approaches have not been studied systematically.

In advanced breast cancer anthracycline non-taxane combination regimens as first-line systemic therapy result in a 30% to 50% overall response rate, with a complete response rate of 5% to 10% and a median progression-free survival of four to eight

months. Epirubicin is a synthetic doxorubicin analogue, with a similar activity but decreased toxicity profile, in particular less cardiotoxicity.⁵

In **Chapter 2** the results of a comparative study of dose escalation versus interval reduction to obtain the maximal dose intensity of epirubicin and cyclophosphamide with G-CSF in advanced breast cancer is described. The second aim was to assess the safety profiles of these intensified schedules.

In this multicentre study, 49 advanced breast cancer patients were treated with daily G-CSF injections and either increasing doses of epirubicin and cyclophosphamide with fixed intervals (arm 1) or progressively shorter intervals with fixed doses of epirubicin and cyclophosphamide (arm 2). A cohort of at least 6 patients was studied at each interval/dose. A more intensified interval/dose was given if less than 50% of patients encountered a dose intensity limiting criterium in the first 3 courses.

In arm 1, epirubicin/cyclophosphamide 140/800 mg/m² q 21 days was too toxic. Subsequently epirubicin/cyclophosphamide 120/700 mg/m² was tested with 2 out of 10 patients encountering a dose limiting toxicity. All initial dose limiting toxicities consisted of febrile neutropenia. In arm 2 epirubicin/cyclophosphamide 75/500 mg/m² could be administered safely with 14 and 12 days intervals. In the 10 days interval 8 out of 12 patients completed the first 3 cycles without a dose limiting toxicity. In the 8 days interval 7 out of 8 patients encountered a dose limiting toxicity. Incomplete neutrophil recovery, and to a lesser extent stomatitis, was dose limiting. A clinically asymptomatic cardiotoxicity was observed in 21% of patients treated with the shorter intervals, that appeared however reversible with longer follow-up.

In combination with G-CSF, epirubicin/cyclophosphamide 120/700 mg/m² q 21 days was feasible, with a projected dose intensity of 40 mg/m²/week and 233 mg/m²/week, respectively. Epirubicin/cyclophosphamide 75/500 mg/m² could be administered safely every 10 days, allowing a superior projected dose intensity of 52.5 mg/m²/week and 350 mg/m²/week, respectively.

In conclusion, with the addition of G-CSF shortening of intervals with standard doses of chemotherapy seems to be a more effective method of dose intensification, when compared to increasing doses of chemotherapy at fixed intervals.

Apart from anthracyclines, taxanes belong to the most active single agents in advanced breast cancer. Paclitaxel is highly active and lacks cross-resistance with other drugs commonly used in breast cancer treatment.^{6,7} The combination of paclitaxel and doxorubicin showed promising response rates of 83% to 95% in clinical phase I and II studies. The superiority of an anthracycline-taxane combination was subsequently confirmed in five randomized phase III studies with response rates of 55% to 68% and a (small) gain in progression-free survival.⁸⁻¹² Two studies showed a significant improvement in overall survival, but at the cost of considerable increase in treatment related toxicity, mainly febrile neutropenia, infections and cardiac toxicity.

Chapter 3 describes a study in metastatic breast cancer with the aim of increasing the dose-intensity of the epirubicin and paclitaxel combination by shortening cycle time. The objective was to define the shortest feasible chemotherapy interval and to assess the safety profile of this dose dense approach, supported by G-CSF.

We treated thirty-six patients with advanced breast cancer in a multicenter phase I/II study. The treatment regimen consisted of epirubicin 75 mg/m² followed by paclitaxel 135 mg/m² (3-hours) in combination with G-CSF (5 µg/kg). At least 6 patients were treated in each cohort and were evaluated over the first 3 cycles.

Starting at an interval of 14 days, in subsequent cohorts of patients the interval could be shortened to 10 days. The 8-days interval was not feasible mainly due to incomplete neutrophil recovery at the day of the next scheduled cycle. In the cohort of 10 days interval it was even feasible to increase the paclitaxel dose to 175 mg/m². The treatment related toxicity was relatively mild. Nine out 36 patients developed a dose limiting toxicities in the first 3 cycles. Initial dose limiting toxicities were incomplete hematological recovery at the day of scheduled cycle in five, febrile neutropenia in one and non-hematological in the remaining three patients, respectively. No cumulative myelosuppression was observed over at least 3 consecutive cycles. In our study already after three short interval cycles a response rate of 53% was observed.

In conclusion, with the addition of G-CSF, shortening of intervals of chemotherapy seems to be a feasible method of dose intensification, allowing a dose intensity of 52 mg/m²/week for epirubicin in combination with 122 mg/m²/week of paclitaxel, respectively.

The efficacy and clinical relevance of this approach, have to be investigated in a phase II study.

The two approaches of dose-intensification, either escalation or densification, regarding the combination of epirubicin and paclitaxel, have been investigated in **Chapter 4**. This multicentre randomised phase II study investigated epirubicin 110 mg/m² combined with paclitaxel 200 mg/m² every 21 days and epirubicine 75 mg/m² combined with paclitaxel 175 mg/m² every 10 days, both supported with G-CSF. Patients with advanced breast cancer and without prior palliative chemotherapy were scheduled for 6 cycles.

One hundred and six patients were evaluable for toxicity and 101 patients for response. Grade ≥3 toxicities occurred in 39% of patients in the dose-escalated arm and in 29% of patients in the dose-dense arm, consisting mainly of febrile neutropenia, thrombocytopenia, neurotoxicity. A higher incidence of mainly asymptomatic cardiac toxicity was also observed in the dose-escalated arm (16% vs 8%), likely associated with the higher cumulative dose of epirubicin in this arm, but also the interaction between epirubicin and paclitaxel may have played a role. The median delivered cumulative doses for epirubicin/paclitaxel were 656/1194 mg/m² and 448/1045 mg/m², treatment durations were 126 and 61 days, and delivered dose

intensities for epirubicin/paclitaxel were 36/67 and 51/120 mg/m²/week for the dose-escalated en dose-dense arm, respectively. Both arms appeared to be very effective with response rates of 70% and more. Already after three cycles of chemotherapy the response rates were 51% for the dose-dense regime (after 1 month of treatment) and 55% for the dose-escalated regime (after 2 months of treatment), respectively. Despite the almost halved treatment duration in the dose-dense arm and a lower cumulative chemotherapy dose, the progression-free survival (6 and 7 months, respectively) seemed to be quite comparable for both treatment arms. For the dose-dense regime the treatment-free period was five months, whereas for the dose-escalated regime this was only two months.

The dose-dense regime seemed to be the preferred schedule, because of less side effects and with a comparable time-to-progression this shorter treatment schedule resulted in a substantial longer off-treatment period. We feel that in breast cancer the concept of dose-density warrants further testing.

In early stage breast cancer, adjuvant systemic therapy demonstrated a modest, but consistent improvement in long term disease-free and overall survival. Attempts to further increasing the dose of chemotherapy are limited mainly due to profound myelosuppression, even with the support of hematopoietic growth factors. Autologous stem cell transplantation offers an opportunity to overcome this problem, but whether this will lead to better results in terms of disease free en overall survival was at the time unclear.

In **Chapter 5** we tested the concept of high dose chemotherapy with autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy in primary breast cancer patients with 7 or more involved axillary lymph nodes.

In the period from November 1991 till October 1995, 19 patients with at least 7 or more involved axillary lymph nodes underwent 4 cycles of standard adjuvant chemotherapy, followed by high dose chemotherapy (busulfan and cyclophosphamide) and autologous bone marrow support. The median age was 41 years, the median number of involved lymph nodes was 11 (range 7–29) and the tumors were estrogen-receptor positive in 9 patients.

With a relatively short median follow-up of 45 months we encountered two patients with a treatment related mortality, and nine patients with relapsed disease. The median event-free and overall survival was 16 months and 27 months, respectively. A recent update after a follow-up of more than 16 years, showed that 12 of the 19 patients have relapsed and ultimately died, resulting in a overall event-free and overall survival of 26%.

High-dose treatment with autologous bone marrow support in high-risk locally advanced breast cancer patients is a toxic regime and does not seem to improve survival, at least not for unselected breast cancer patients.

Autologous bone marrow transplantation as a method to support high-dose chemotherapy is one possible way to go. Allogeneic stem cell transplantation may be an alternative approach.

Conventional allogeneic stem cell transplantation is an accepted curative option for a variety of hematologic malignancies and other disorders. However, complicated by a relatively high treatment related mortality caused by toxicity of the myeloablative conditioning, graft-versus-host disease and infections, the indication is generally limited to patients younger than 40-50 years of age with good health status. Since the median age for many solid tumors and hematological malignancies is over 50 years, only a minority of patients may benefit from conventional allogeneic stem cell transplantation. In recent years non-myeloablative or 'reduced intensity conditioning' regimens have been developed with allogeneic stem cell transplantation. The goal of this approach is to obtain tumor cell kill from T-cell effects, so called graft-versus-tumor-effect, and not primarily from delivered chemotherapy effects. This type of pre-transplantation conditioning may be interesting for both solid tumors and hematological malignancies. An overview of international collaboration reported response rates attributable to a graft-versus-tumor effect of 16% to 37%, concluding that a graft-versus-tumor-effect exists, also in metastatic breast cancer.^{13,14}

Chapter 6 provides the results of a phase II study of HLA-matched allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning with fludarabine/cyclophosphamide in 15 patients with metastatic breast cancer. Purpose of this single centre study was to evaluate the feasibility, safety and efficacy of this therapeutic approach. The pre-transplant conditioning regimen consisted of fludarabine (25mg/m² at days -5 to -1) and cyclophosphamide (60 mg/kg at days -2, -1). Stem cells were from HLA-matched sibling donors. The treatment related mortality was 2 out of 15 (13%). Median progression-free survival and overall survival was 144 days (43-509 days) and 303 days (122-1376 days), respectively. The one year progression free survival was 20%, and the one year and two years overall survival was 40% and 20%, respectively. No objective tumor responses were observed.

Although 'reduced intensity conditioning' allogeneic stem cell transplantation is feasible, the efficacy in this set of patients was limited. Future clinical trials should be performed to improve the knowledge of mechanisms of anti-tumor effects in breast cancer.

In summary

We have shown that in the advanced breast cancer setting dose-densification of taxane and nontaxane regimens compared to dose-escalation results in a higher chemotherapy dose-intensity and a lower cumulative dose. Moreover, there is a suggestion of increased efficacy and improved toxicity profile for the dose-dense regimens. Others have also shown that dose-dense chemotherapy was superior to

standard-dose chemotherapy.¹⁵ Due to the limited data, the concept of dose-densification with only modest increase in dose-intensity is, however, still debated and not widespread used. The only exception is the administration of paclitaxel. Both in the adjuvant and metastatic setting it was shown that paclitaxel given weekly was superior to a 3-weekly regimen in terms of response rate and survival.^{16,17}

Regarding the value of high dose chemotherapy with autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy in primary breast cancer, we observed a long term survival rate probably not superior to the ones reported in literature obtained by conventional chemotherapy. In a meta analysis on 13 of these trials there was no overall survival benefit compared with standard chemotherapy.¹⁸ In fact, there was evidence of harm, with a greater number of treatment related deaths.

As an alternative for high dose chemotherapy with autologous bone marrow support, we tested the strategy of 'reduced intensity conditioning' with allogeneic stem cell transplantation. Although this strategy was feasible, the efficacy was limited.

Current standards

A meta-analysis of survival data from 128 randomized trials concluded that the gains in absolute survival from anthracyclines, taxanes, novel nontaxanes such as capecitabine and gemcitabine, either as monotherapy or combined therapy, ranged from 4.2 to 12.5 months for a patient with an anticipated survival of one year treated with the reference standard alone.¹⁹

Recent trials indicate that combinations including both anthracyclines and taxanes in the adjuvant setting may be superior to the older regimens.²⁰

Future perspectives

Major developments in the field of systemic therapy for breast cancer have been made during the last decade due to developments in the field of molecular oncology. For instance, the introduction of third generation aromatase inhibitors with increasing insights in endocrine pathways and working mechanisms have changed the endocrine treatment field dramatically. But, even more important was the discovery of the receptors of the HER-family, with the HER2 at present being the most exciting target in breast cancer. Approximately 20 percent of breast cancers have amplified levels of the proto-oncogene HER2. Amplified/overexpressed HER2 predicts for response to therapies that target HER2, such as the humanized monoclonal antibody trastuzumab and the small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib.²¹ Other developments in the field of targeted therapies include the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-related therapy by antibodies or tyrosine kinase inhibitors and the Poly ADP Ribose Polymerase (PARP) inhibitors, specifically in the triple negative patient groups.

The identification of these molecular pathways may in due time also improve patient selection for classical chemotherapeutic agents such as anthracyclines and taxanes. If

indeed patients with a chemosensitive tumor can be identified by biological parameters, one may hypothesize that even small chemotherapy administration modifications may have a significant impact on outcome. So, the increasing insights in molecular pathways may facilitate the study on chemotherapy dose-densification in selected patients.

References

1. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumour to the spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
2. Norton LA. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988;48:7067-7071.
3. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, Hopwood P, Souza L, Dexter TM. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;60:121-125.
4. Henderson IC, Hayes DF, Gelman R. Dose-response in the treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1501-1516.
5. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, Schwartz W, Cassidy C, Petroni GR, Young CW, et al. A prospective randomized comparison of Epirubicin and Doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:818-826.
6. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Forman AD, Newton LK, Raber MN, Buzdar AU, Frye DK, Hortobagyi GN. Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1797-1805.
7. Reichman BS, Seidman AD, Crown JP, Heelan R, Hakes TB, Lebwohl DE, Gilewski TA, Surbone A, Currie V, Hudis CA, et al. Paclitaxel and Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1943-1951.
8. Jassem J, Pieńkowski T, Plużañska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-Krmpotic Z, Berzins J, Nagykalnai T, Wigler N, Renard J, Munier S, Weil C; Central & Eastern Europe and Israel Pacitaxel Breast Cancer Study Group. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-1715.
9. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, Ruit JB, Goey SH, van der Velden PC, Kerkhofs LG, Schothorst KL, Schmitz PI, Bokma HJ, Verweij J, Seynaeve C; Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005;23:7081-7088.
10. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, Gamucci T, Twelves C, Fargeot P, Epelbaum R, Lohrisch C, Piccart MJ. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20: 3114-3121.
11. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, Howell A, Parmar M. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
12. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Zaluski J, Pinter T, Krzakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
13. Ueno NT, Rizzo JD, Demirer T, Cheng YC, Hegenbart U, Zhang MJ, Bregni M, Carella A, Blaise D, Bashey A, Bitran JD, Bolwell BJ, Elfenbein GJ, Fields KK, Freytes CO, Gale RP, Lazarus HM, Champlin RE, Stiff PJ, Niederwieser D. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:537-545.
14. Demirer T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM, Bay JO, Arpacı F, Rosti G, Gurman G, Niederwieser D, Bregni M; EBMT Solid Tumors Working Party. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nature clinical practice. Oncology* 2008;5:256-267.

15. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-1439
16. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642–1649.
17. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663–1671.
18. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Bassier R. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:325-337.
19. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 1780-1791.
20. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:44-53.
21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer than overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.

Samenvatting, conclusies en toekomstige
ontwikkelingen

Samenvatting, conclusies en toekomstige ontwikkelingen

In de westerse wereld is het mammacarcinoom de meest frequent voorkomende maligniteit bij vrouwen. Het is tevens de meest frequent voorkomende doodsoorzaak aan kanker en daarbij de meest frequente doodsoorzaak bij vrouwen tussen het 45^{ste} en 55^{ste} levensjaar. Bij de vroege stadia en bij het lokaal gevorderd stadium borstkanker bestaat de in opzet curatieve behandeling uit locoregionale therapie (chirurgie, al dan niet in combinatie met radiotherapie) en eventueel adjuvante systemische therapie. In die situaties, waarbij de ziekte zich verder heeft uitgebreid dan de locoregionale lymfklieren, spreekt men van op afstand uitgezaaide ziekte en resteren in principe slechts palliatieve opties. Alhoewel het overgrote deel van de patiënten met uitgezaaide ziekte initieel met regressie of stabilisatie zal reageren op de diverse combinatie chemotherapieschema's, zal er meestal binnen een jaar progressie optreden en bedraagt de mediane totale overleving na start van palliatieve behandeling gemiddeld twee tot drie jaren.

Dosis intensificatie van chemotherapie heeft tot doel de hoeveelheid toegediende chemotherapie per tijdseenheid te verhogen om een zo optimaal mogelijk antitumor effect te bereiken.

De dosis intensiteit, de dosis per kuur en de cumulatieve dosis zijn allen belangrijk, maar kunnen een verschillend antitumor effect hebben. Volgens Goldie en Coldman leidt een hoge dosisintensiteit tot een snelle en effectieve opruiming van gevoelige tumorcellen, waarbij een hogere dosis per kuur het risico op het ontwikkelen van chemotherapie resistente tumorcellen verlaagt. Norton e.a. lieten zien dat het groeibeloop van borstkanker overeenkomt met een Gompertzse curve. In dit model wordt verondersteld dat patiënten met een uitgezaaide borstkanker, en dus een grote tumorlast, de fractie delende cellen laag is, en hierdoor de hoeveelheid gedode cellen per kuur beperkt is. Intervalverkorting tussen de kuren (densificatie) zou derhalve een mogelijkheid bieden om deze cytotokinetische resistentie van de tumor te beïnvloeden. Chemotherapie dosisintensificatie is echter slechts beperkt mogelijk vanwege bijwerkingen als diepe en langdurige beenmergonderdrukking, met het risico van koorts en infecties. Hematopoietische groeifactoren, en speciaal Granulocyt Koloniestimulerende Factor (G-CSF), biedt een mogelijkheid deze bijwerking te overbruggen. De toevoeging van G-CSF aan de chemotherapie vermindert niet alleen het optreden van neutropene koorts, maar ondersteunt ook de mogelijkheid tot verhogen van de dosisintensiteit van cytostatica toediening.

Dit kan langs twee wegen worden bereikt:

1. Standaard doseringen van cytostatica, waarbij het interval tussen de kuren wordt verkort (densificatie).
2. Standaard kuurinterval (veelal 3 weken), waarbij de dosering van cytostatica per kuur wordt verhoogd (dosis-escalatie).

Beide benaderingen resulteren in een hogere dosisintensiteit, maar het biologisch effect en de klinische relevantie kunnen verschillen. Dit werd ook beschreven door Henderson e.a. in zijn overzichtsartikel over het dosisintensiteit fenomeen in borstkanker. De relatieve voordelen van de ene versus de andere benaderingswijze van dosisintensificatie is niet systematisch onderzocht.

Een anthracycline niet-taxaanbevattend chemotherapieschema als eerste lijn behandeling in gemetastaseerde borstkanker geeft een 30% tot 50% responskans, met een 5% tot 10% complete responskans en een mediane progressievrije overleving van vier tot acht maanden. Epirubicine is een anthracycline en een synthetische analoog van doxorubicine. Het heeft een gelijkwaardig antitumor effect maar wellicht een gunstiger toxiciteitsprofiel in vergelijking met doxorubicine, waarbij met name minder cardiotoxiciteit.

In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten van een vergelijkende studie van dosis escalatie versus densificatie, om de maximale dosisintensiteit te verkrijgen van epirubicin en cyclofosfamide ondersteunt met G-CSF, beschreven. De tweede doelstelling was inzicht te verkrijgen in de veiligheidsaspecten van deze geïntensiverde behandelingen.

In deze studie werden 49 patiënten met gemetastaseerd borstkanker behandeld met dagelijkse G-CSF injecties en oftewel oplopende doseringen van epirubicine en cyclofosfamide met gelijkblijvende kuurinterval (arm 1, dosis-escalatie), of steeds kortere kuurintervallen met gelijkblijvende doseringen van epirubicine en cyclofosfamide (arm 2, densificatie). Per kuurinterval/dosis, werd een cohort van minimaal 6 patiënten bestudeerd. Er werd overgegaan naar een meer geïntensiverde kuurinterval/dosis indien minder dan 50% van de patiënten geconfronteerd werd met een dosislimiterende toxiciteit gedurende de eerste 3 kuren.

In arm 1, bleek epirubicine/cyclofosfamide 140/800 mg/m² in een 3 wekelijkse cyclus te zwaar. Vervolgens werd epirubicine/cyclofosfamide 120/700 mg/m² onderzocht. Hierop kregen 2 van de 10 patiënten een dosislimiterende toxiciteit. In beide gevallen betrof het neutropene koorts. In arm 2 werd epirubicine/cyclofosfamide 75/500 mg/m² veilig toegediend in een 14 en een 12 daags kuurinterval. In het 10 daagse interval konden 8 van de 12 patiënten de eerste 3 kuren ondergaan zonder ernstige toxiciteit. In het 8 daags interval werden 7 van de 8 patiënten geconfronteerd met een dosislimiterende toxiciteit. Onvolledig herstel van de witte bloedcellen, en in mindere mate slijmvliesirritatie, waren dosislimiterend. In 21% van de patiënten behandeld in een korter kuurinterval werd een klinisch asymptomatische cardio-toxiciteit geconstateerd, hetgeen volledig herstelde bij langere opvolging.

In combinatie met G-CSF, was epirubicine/cyclofosfamide 120/700 mg/m² in een 3 wekelijkse cyclus haalbaar, met een geprojecteerde dosisintensiteit van respectievelijk 40/233 mg/m²/week. Epirubicin/cyclofosfamide 75/500 mg/m² kon veilig iedere 10

dagen toegediend worden, hetgeen een hogere dosisintensiteit mogelijk maakte van respectievelijk 52,5/350 mg/m²/week.

Concluderend blijkt met toevoeging van G-CSF verkorting van het kuurinterval bij gelijkblijvende dosering een effectievere aanpak van dosisintensificatie dan dosis-escalatie.

Naast anthracyclines, behoren de taxanen tot de meest actieve cytostatica bij de behandeling van gemetastaseerd borstkanker. Paclitaxel is zeer actief en vertoont geen kruisresistentie met andere frequent gebruikte cytostatica bij de behandeling van borstkanker. De combinatie van paclitaxel en doxorubicine liet in klinische fase I en II studies veelbelovende responspercentages zien van 83% tot 95%. De superioriteit van deze anthracycline-taxaan combinatie werd vervolgens bevestigd in vijf gerandomiseerde fase III studies, met responspercentages van 55% tot 68%, en een beperkte winst in de progressievrije overleving. Twee studies lieten een significante verbetering zien in de totale overleving, echter ten koste van een toename in therapie gerelateerde toxiciteit, hoofdzakelijk neutropene koorts, infecties en cardiotoxiciteit.

Hoofdstuk 3 beschrijft het onderzoek naar de maximale dosisintensiteit van de epirubicin/paclitaxel combinatie middels intervalverkorting bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Het doel van het onderzoek was de bepaling van het kortst haalbare chemotherapie-interval en de bepaling van het veiligheidsprofiel van deze benaderingswijze.

Zesendertig patiënten met gemetastaseerde borstkanker werden in een multicenter fase I/II studie onderzocht. De behandeling bestond uit epirubicine 75 mg/m² gevolgd door paclitaxel 135 mg/m² (3 uur infusie) in combinatie met G-CSF (5 µgr/kg). Minimaal 6 patiënten werden behandeld in ieder cohort en evaluatie vond plaats over de eerste 3 kuren. Er werd gestart met een 14 daags chemotherapie interval en in opeenvolgende cohorten kon het interval verkort worden tot 10 dagen.

Het 8 daagse interval was niet haalbaar, met name als gevolg van een incompleet herstel van de witte bloedcellen op de dag van de geplande volgende kuur. In het cohort van het 10 daagse interval kon de dosis van de paclitaxel worden verhoogd tot 175 mg/m². De therapie gerelateerde toxiciteit was relatief mild. Negen van 36 patiënten ontwikkelden een dosis limiterende toxiciteit gedurende de eerste 3 kuren. Initieel waren dit incompleet hematologisch herstel op de dag van de geplande volgende kuur in vijf, neutropene koorts in één, en niet-hematologische toxiciteit in de resterende drie patiënten. Tijdens de eerste drie kuren waren er geen aanwijzingen voor cumulatieve beenmergonderdrukking. Na drie korte intervalkuren was er reeds sprake van een responspercentage van 53%.

Concluderend, met de toevoeging van G-CSF lijkt intervalverkorting van chemotherapie kuren een haalbare aanpak van dosisintensificatie, waarbij een dosis-

intensiteit van 52 mg/m²/week voor epirubicine en van 122 mg/m²/week voor paclitaxel mogelijk was.

De effectiviteit en klinische relevantie van deze benadering zal onderzocht moeten worden in een fase II onderzoek.

In **Hoofdstuk 4** worden de twee benaderingen van dosisintensificatie, dosis-escalatie en densificatie, voor de combinatie van epirubicine en paclitaxel ondersteund met G-CSF onderzocht.

Deze multicenter gerandomiseerde fase II studie onderzocht de volgende twee schema's: epirubicine 110 mg/m² gecombineerd met paclitaxel 200 mg/m² in een 3 wekelijkse cyclus (dosis-escalatie) en epirubicine 75 mg/m² gecombineerd met paclitaxel 175 mg/m² in een 10 daagse cyclus (densificatie). Patiënten met gemetastaseerde borstkanker en zonder eerdere palliatieve chemotherapie ondergingen 6 kuren chemotherapie.

In totaal waren er 106 patiënten evalueerbaar voor toxiciteit en 101 patiënten voor tumorrespons. Graad ≥ 3 bijwerkingen trad in 39% van de dosis-escalatie patiënten op en in 29% van de densificatie patiënten, hoofdzakelijk bestaande uit neutropene koorts, bloedplaatjes onderdrukking en perifere neuropathie. Asymptomatische hartspiertoxiciteit werd frequenter in de dosis-escalatie arm (16% vs 8%) gediagnosticeerd. Een mogelijke verklaring is de hogere cumulatieve dosering van epirubicine in de dosis-escalatie arm, naast de farmacokinetische interactie tussen epirubicine en paclitaxel. The mediaan toegediende cumulatieve doseringen van epirubicine/paclitaxel waren 656/1194 mg/m² en 448/1045 mg/m², de totale behandelingsduur 126 en 61 dagen. De toegediende dosisintensiteit van epirubicine/paclitaxel was 36/67 mg/m²/week en 51/120 mg/m²/week, voor respectievelijk de dosis-escalatie arm en de densificatie arm. Beide therapieschema's waren zeer effectief met een totaal tumor responspercentage van 70% of meer. Na 3 kuren chemotherapie bedroeg deze 51% in de densificatie arm (na 1 maand behandeling) en 55% in de dosis-escalatie arm (na 2 maanden behandeling). Ondanks halvering van de behandelingsduur in de densificatie arm, en een lagere cumulatieve dosering van de cytostatica lijkt de progressievrije overleving (respectievelijk 6 en 7 maanden) voor de beide behandelarmen vergelijkbaar. In de densificatie arm bedroeg het therapievrije interval 5 maanden, terwijl deze in de dosis-escalatie arm maar 2 maanden was.

Door de kortere totale behandelingsduur en minder bijwerkingen lijkt de densificatie benadering het voorkeurschema van dosisintensificatie te zijn.

Wij denken dat verder onderzoek naar het concept van densificatie van chemotherapie in de behandeling van borstkanker aangewezen is.

Adjuvante systemische therapie in bepaalde groepen patiënten met een vroeg stadium borstkanker, leidt tot een beperkte maar consistente verbetering in de lange termijn ziektevrije overleving en totale overleving. Pogingen om de dosis van de

cytostatica nog verder te verhogen worden ondanks ondersteuning met hematopoietische groeifactoren, met name belemmerd door langdurige diepe beenmergonderdrukking. Hoge dosis chemotherapie, gevolgd door autologe stamcel transplantatie biedt de mogelijkheid deze complicatie deels te omzeilen. Of deze behandeling leidt tot een betere ziektevrje en totale overleving was indertijd onduidelijk.

In **Hoofdstuk 5** wordt het concept van hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel ondersteuning als consolidatie therapie na standaard adjuvante chemotherapie in borstkanker patiënten met 7 of meer aangedane axillaire lymfklieren onderzocht. In de periode november 1991 tot en met oktober 1995 ondergingen 19 patiënten na chirurgische behandeling 4 standaardkuren adjuvante chemotherapie gevolgd door hoge dosis chemotherapie (busulfan en cyclofosfamide) en autologe stamcel transplantatie.

De mediane leeftijd was 41 jaar, het mediane aantal aangedane axillaire lymfklieren was 11 (range 7–29) en negen patiënten hadden een oestrogeenreceptor positieve tumor. Na een relatief korte mediane follow-up van 45 maanden, waren er twee patiënten overleden aan de complicaties van de behandeling en was er bij negen patiënten een terugval van de ziekte opgetreden. De mediane ziektevrje overleving was 16 maanden en de mediane totale overleving bedroeg 27 maanden.

Een recente update met een mediane follow-up van meer dan 16 jaar, laat zien dat 12 van de 19 patiënten een recidief hebben ontwikkeld en uiteindelijk aan borstkanker zijn overleden, resulterend in een ziektevrje overleving van 21% en totale overleving van 26%.

Concluderend, is hoge dosis chemotherapie met autologe stamcel transplantatie in hoge risico borstkanker patiënten een toxische behandeling en laat voor de totale groep geen overlevingswinst zien.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een fase II studie van HLA-matched allogene stamcel transplantatie na een lagere dosering chemotherapie conditionering (de zogenaamde reduced-intensity conditionering (RIC)) met fludarabine/cyclofosfamide in 15 patiënten met uitgezaaide borstkanker. Deze single center onderzoek had als doel de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van deze behandelmethode te evalueren. Het pretransplantatie conditionering schema bestond uit fludarabine (25 mg/m² dag -5 tot en met -1) en cyclofosfamide (60 mg/kg dag -2 en -1). Perifere bloed stamcellen werden verkregen van een HLA-matched broer of zus.

Therapie gerelateerde mortaliteit trad op bij 2 patiënten (13%). De mediane progressievrje overleving en de totale overleving bedroegen respectievelijk 144 dagen (43-509 dagen) en 303 dagen (122–1376 dagen). De één jaar progressievrje overleving was 20%, en de één jaar en twee jaar totale overleving bedroeg respectievelijk 40% en 20%. Een objectieve tumorrespons werd niet geobserveerd.

Dus, alhoewel ‘reduced-intensity conditioning’ stamcel transplantatie haalbaar is, lijkt de effectiviteit in deze patiënten categorie beperkt. Nieuwe klinische onderzoeken zijn noodzakelijk om meer inzicht te verkrijgen in de mechanismen van het antitumor effect in borstkanker.

Samenvattend

In uitgezaaide borstkanker hebben we laten zien dat de twee benaderingen van dosisintensificatie, densificatie en dosis escalatie, van taxaan-bevattende en niet taxaan-bevattende combinatie chemotherapie haalbaar is. Densificatie vergeleken met dosis escalatie leidt echter tot een hogere chemotherapie dosisintensiteit en een lagere cumulatieve dosis. Desondanks lijkt er sprake te zijn van een hogere effectiviteit en minder bijwerkingen bij het densificatie schema. Ook anderen hebben de superioriteit laten zien van een densificatie schema boven een standaard chemotherapie schema. Echter als gevolg van de beperkt beschikbare data, is dosis densificatie (nog) geen standaard behandeling. De enige uitzondering hierop vormt echter het cytostaticum paclitaxel. Zowel in de adjuvante als uitgezaaide setting van borstkanker, blijkt de wekelijkse toediening superieur aan de 3-wekelijkse toediening, zowel in response percentage als overleving.

Bij borstkanker patiënten met een groot aantal positieve klieren lijkt hoge dosis chemotherapie met autologe beenmerg transplantatie als consolidatie na standaard adjuvante chemotherapie, geen overlevingswinst te bieden ten opzichte van conventionele adjuvante chemotherapie. Een meta-analyse van 13 gerandomiseerde studies liet evenmin winst zien van hoge dosis chemotherapie boven standaard adjuvante chemotherapie. In feite, lijkt de intensieve behandeling zelfs nadelig, met een toename aan sterfgevallen als gevolg van de behandeling.

Een alternatieve benadering voor hoge dosis chemotherapie met autologe beenmerg-transplantatie is HLA-matched allogene stamcel transplantatie na een ‘reduced intensity conditioning’ schema. Deze techniek blijkt haalbaar te zijn echter vooralsnog lijkt de effectiviteit beperkt te zijn.

Huidige standaard behandeling

Een recente meta-analyse van de overlevingsresultaten van 128 gerandomiseerde studies laat een duidelijke absolute overlevingswinst zien voor toepassing van anthracyclines, taxanen, nieuwe niet-taxanen cytostatica zoals capecitabine en gemcitabine, zowel als monotherapie en als combinatie chemotherapie. De geschatte winst in levensverwachting met deze nieuwe middelen varieert van 4 tot 12 maanden. Recente trials hebben laten zien dat in de adjuvante setting combinaties van anthracyclines en taxanen superieur zijn ten opzichte van de oudere chemotherapie schema's.

Toekomstige ontwikkelingen

In het laatste decennium hebben zich belangrijke ontwikkelingen in de systeembehandeling van borstkanker voorgedaan. De introductie van de derde generatie aromataseremmers hebben het terrein van de endocriene behandeling drastisch veranderd.

Nog belangrijker was de ontdekking van de receptoren van de HER-familie, waarbij de HER2 receptor momenteel een zeer belangrijke doelwit is in de behandeling van borstkanker. Bij ongeveer 20% van de borstkanker patiënten is er sprake van een amplificatie van het proto-oncogene HER2. Amplificatie/overexpressie van HER2 voorspelt een respons op behandelingen gericht op de HER2, zoals de gehumaniseerde monoklonale antilichaam trastuzumab en de klein moleculaire tyrosine kinase remmer lapatinib.

Andere nieuwe ontwikkelingen op het terrein van doelgerichte antitumor therapie betreft de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichte behandelingen middels monoklonale antilichamen of tyrosine kinase remmers en de Poly ADP Ribose Polymerase (PARP) remmers, met name in de triple negatieve patiënten subgroep.

In de nabije toekomst kan het ontrafelen van de moleculaire pathways mogelijk de selectie van borstkankerpatiënten die voor de klassieke cytostatica zoals de anthracyclinen en taxanen in aanmerking komen verbeteren. Als we straks inderdaad in staat zijn patiënten met een chemosensitieve tumor op basis van biologische kenmerken te herkennen, is het wellicht mogelijk door kleine aanpassingen in het chemotherapieschema de uitkomst te verbeteren. Samenvattend, kan toename in inzichten over de moleculaire pathways mogelijk een bijdrage leveren aan toekomstig onderzoek naar dosis densificatie van chemotherapie in een geselecteerde patiënten populatie.